Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. Dr. W. Neumann

Untersuchungen über den Mechanismus der örtlichen Permeabilitätssteigerung durch Bienengift

---

INAUGURAL - DISSERTATION

verfasst und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

JULIUS MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Winfried Hans Rudolf Lamparter

aus

Stuttgart

Würzburg 1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0029

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. Dr. W. Neumann

Untersuchungen über den Mechanismus der örtlichen Permeabilitätssteigerung durch Bienengift

---

INAUGURAL - DISSERTATION

verfasst und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

JULIUS MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Winfried Hans Rudolf Lamparter

aus

Stuttgart

Würzburg 1954

REFERENT: Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündl. Prüfung:

8. Juli 1954

Gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meinen Eltern in Dankbarkeit

INHALTSÜBERSICHT

Seite

I.) Einleitung 1

II.) Eigene Versuche 2

A.) Methodik 2

B.) Ergebnisse

1.) Quellungsversuche am Froschgastrocnemius mit 4
a) Bienengift: Nativgift 4
Pikratgift 7
Fraktion I 9
b) Lysocithin 12
c) Hyaluronidase 14
d) Histamin 14
e) Schlangengiften: Naja nigricollis 15
Vipera ammodytes 16

2.) Spreading- Versuche an der Kaninchenrückenhaut mit 21
a) Bienengift: Nativgift 21
Pikratgift 21
Fraktion I 22
b) Lysocithin 24
c) Histamin 25
d) Hyaluronidase 25

3.) Kapillarpermeabilitätsversuche am Kaninchen mit 26
a) Histamin 26
b) Bienengift: Pikratgift 27
Fraktion I 27
c) Hyaluronidase 27
d) Lysocithin 28

III.) Besprechung 29

IV.) Zusammenfassung 32

V.) Literaturnachweis 34

Über den Mechanismus der Schmerzerzeugung bestehen zur Zeit verschiedene Anschauungen. BROCK, DRUCKREY und HERKEN wiesen nach, dass schmerzerregende Stoffe zunächst eine Steigerung der Atmung und der Glykolyse von Seeigeleiern hervorrufen, welche bei längerer Einwirkungszeit von einer Stoffwechselsenkung gefolgt ist. Dabei sollen Permeabilitätssteigerungen eine gewisse Rolle spielen. Nach Versuchen von HAAS, KRAUSHAAR und CORDUA kommt auch an anderen Objekten diesen Substanzen eine permeabilitätsfördernde Wirkung zu. FLECKENSTEIN wies vor allem auf den Zusammenhang zwischen der Schmerzerzeugung und der Hemmung dehydrierender Prozesse hin, welche nach seiner Ansicht in vielen, aber nicht in allen Fällen das primäre Glied der lokalen, zur Scmerzempfindung führenden Reaktion sein soll.

Bienengift wirkt am Kaninchenauge noch in Konzentrationen von 1:1o ooo lokal reizend und schmerzerzeugend, ebenso die in ihm enthaltene Fraktion I (NEUMANN und HABERMANN). Fraktion I ist jedoch nach Untersuchungen dieser Autoren nicht das in Gewebshomogenaten dehydrasenhemmende Prinzip von Bienengift, dagegen steigert sie die Permeabilität der Erythrocytenwand in niedrigen Konzentrationen; in höheren Konzentrationen führt sie sogar zu morphologischen Veränderungen derselben (HABERMANN und MÖLBERT).

Schlangengifte, insbesondere die von Colubriden stammenden, führen am isolierten Froschmuskel zur Quellung (HOUSSAY und Mitarbeiter, KELLAWAY und Mitarbeiter); nach LAST und LOEW werden durch Crotalus- adamanteus- Gift die Hautkapillaren durchlässiger.

Nun erhebt sich die Frage, ob die Bienengift- Fraktion I nur am Erythrocyten die Permeabilität erhöht oder ob diese Eigenschaft wie bei Schlangengiften auch gegenüber Grenzflächen anderer Zellen besteht. Ausserdem besitzt Bienengift eine Hyaluronidase (DURAN-REYNALS (1), CHAIN und DUTHIE, KOPP, IHLS), welche sich in der elektrophoretischen Fraktion II befindet (NEUMANN und HABERMANN). Es musste untersucht werden, ob Bienengift ausser diesem Ferment noch weitere Spreading- Faktoren enthält.

Zur Klärung dieser Fragen wurde die Permeabilitätssteigerung des isolierten Froschgastrocnemius und der Hautkapillaren des Kaninchens verglichen, ferner wurden Versuche über die Diffusionsförderung in der Kaninchenrückenhaut angestellt.

Folgende Substanzen könnten an der Permeabilitätssteigerung durch Bienengift beteiligt sein: Die am Erythrocyten membranwirksame Fraktion I, die dehydrasenhemmende und lysocithinbildende Phospholipase, die Hyaluronidase und schliesslich Histamin, welches nach RICHTER und REINERT zu cirka 1 %, nach SALZMANN dagegen nur zu cirka o,1 % im Bienen- Nativgift vorliegt.

II.) Eigene Versuche

A.) Methodik:

Zur Untersuchung der Permeabilitätsänderung am Muskel (gemessen an der Gewichtszunahme) wurde wie bei OVERTON der Froschgastrocnemius gewählt, da er relativ leicht ohne Verletzung zu präparieren ist und der Muskel der Gegenseite als Kontrolle verwendet werden kann. Der Frosch wurde dekapitiert, die Haut abgezogen, die Achillessehne plantarwärts des Sesambeins durchtrennt und die Ursprünge in der Kniekehle möglichst knochennah durchschnitten. Anschliessend wurden die Präparate sofort in eine phosphathaltige Frosch- Ringerlösung eingelegt. Sie wurde aus zwei Lösungen hergestellt. Lösung I enthielt 6,5 g NaCl, o,2 g KCl und o,2 g $CaCl_2$ auf 98o ccm Aq. bidest., Lösung II 2,68 g sekundäres Natriumphosphat, 8o,6 ccm n/1o HCl und 19,4 ccm Wasser. 94 ccm der Lösung I + 6 ccm der Lösung II ergaben die hier verwendete Phosphat- Ringerlösung.

Der eigentliche Versuch begann mit einer Wägung der Muskeln auf der Torsionswaage, nachdem sie vorher mit Fliesspapier abgetrocknet waren. Mit rollenden Bewegungen wurde so lange getrocknet, bis das Papier gerade nicht mehr feucht wurde; stets wurde eine zweite Wägung nach erneutem kurzem Abrollen auf Fliesspapier angeschlossen. Nun wurden je zwei Muskeln in 1o ccm Phosphat-Ringer mit Giftzusatz, bzw. die entsprechenden Muskeln der Gegen-

seite in Ringer ohne Giftzusatz gelegt und in bei den einzelnen Versuchen angegebenen Zeitabständen abgetrocknet und gewogen.

Zur Feststellung von Permeabilitätsänderungen innerhalb der oberflächlichen Hautschicht wurde der Spreading- Effekt nach DURAN-REYNALS (2) und (3) herangezogen. Hierzu wurden am enthaarten Rücken von Kaninchen intracutane Quaddeln gesetzt und deren Ausbreitung nach der Seite beobachtet. Enthaart wurde jeweils am Vortage mit folgendem Mittel: Strontium sulfuratum 2o,o, Zincum oxydatum 1o,o und Amylum 1o,o; mit Wasser zu einem dicken Brei verrührt. Die Haare wurden gekürzt, angefeuchtet, und dann der Brei in dicker Schicht aufgetragen. Fünf Minuten später wurde er sorgfältig abgespült. Die Kaninchen wurden im geheizten Raum gehalten.

Der Spreading- Effekt wurde durch Evans- Blue (o,15 %ig in physiologischer Kochsalzlösung) sichtbar gemacht. Eine Kontrollquaddel enthielt eine Mischung von zwei Teilen Tyrodelösung und einem Teil Evans- Blue- Lösung; eine Giftquaddel zwei Teile gifthaltiger Tyrodelösung und einen Teil Evans- Blue- Lösung. Insgesamt wurden stets o,1 ccm pro Quaddel injiziert. Gemessen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten zwei aufeinander senkrecht stehende Durchmesser der Quaddeln in cm. Die Spreading- Ergebnisse dürfen nur in Bezug auf die Kontrollen desselben Tieres gewertet werden. DURAN-REYNALS (4) stellte fest, dass Alter, Rasse, Geschlecht und regionale Hautverhältnisse des Versuchtstieres das Ausmass des Spreading beeinflussen.

Zur Prüfung der Kapillarpermeabilität wurde bei Kaninchen Evans- Blue i.v. gespritzt, und direkt anschliessend setzte man in die tags zuvor enthaarte Rückenhaut Quaddeln mit den zu untersuchenden Substanzen. Die Intensität und Ausdehnung der sich färbenden Quaddel diente als Mass für die Durchlässigkeit der Kapillaren. Der Farbstoff wurde o,5 %ig in o,85 %iger Kochsalzlösung gelöst. Jedes Kaninchen erhielt pro kg Körpergewicht 5 mg Farbstoff in die Ohrvene. Sämtliche Hautquaddeln enthielten als Grundlösung Warmblütertyrode ohne Traubenzuckerzusatz, darin waren auch die jeweiligen Substanzen gelöst. Das pro Einzelquaddel injizierte Volumen betrug o,1 ccm. Die ursprüngliche Grösse jeder einzelnen Quaddel betrug wie bei den Spreading- Versuchen im Durchschnitt

1,o:1,o bis 1,1:1,1 cm, wurde aber nicht immer gemessen, um die Hautquaddeln möglichst schnell nach der Farbstoffinjektion setzen zu können. Die Ausdehnung der Quaddeln darf aber bei dieser Anordnung nicht mit dem Spreading- Effekt gleichgesetzt werden. Ausserdem war die Intensität der Blaufärbung nicht genau zu bestimmen; die Vergleiche waren bei diesem Verfahren daher im wesentlichen subjektiver Art.

B.) Ergebnisse:

1.) Quellungsversuche am Froschgastrocnemius

Schon bei einem Vorversuch mit Bienen- Nativgift in einer Verdünnung 1:1 ooo in Phosphat- Ringerlösung stellte sich heraus, dass das Gewicht eines darin eingebrachten Froschgastrocnemius innerhalb einiger Stunden deutlich zunahm und bis zum folgenden Tag unter den Anfangswert absank; dagegen stieg das Gewicht des in giftfreiem Phosphatringer gehaltenen Kontrollmuskels zunächst nur unwesentlich an; diese Zunahme wurde am nächsten Tag noch deutlich beibehalten.

Daraufhin wurde Bienengift als Nativgift, Pikratgift und Fraktion I geprüft; zum Vergleich wurden Versuche mit Hyaluronidase (Kinetin Schering), Histamin, Lysocithin und mit den Giften von Naja nigricollis und Vipera ammodytes angestellt.

a) Versuche mit Bienengift.

Es wurden je zwei Frösche für eine Konzentration präpariert, wobei die Muskeln der einen Seite in ein 1o ccm Giftlösung enthaltendes Schälchen gelegt wurden, während die zwei Muskeln der anderen Seite als Kontrollen in ebenfalls 1o ccm Phosphat- Ringerlösung lagen. Die Wägungen erfolgten zunächst halbstündlich, jedoch erwies sich ein einstündiger Abstand als genügend; die Muskeln sollten nicht unnötig oft traumatisiert werden, wenn auch das Abtrocknen sehr schonend geschah. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Die zweiten Wägungen erscheinen in Klammern. Der Vergleich der Zweit- mit den Erstwägungen gestattete einen interessanten Schluss: Die Muskeln gaben bei gleicher Technik des Ab-

trocknens im Zustand der Quellung viel leichter noch Wasser ab als die Kontrollen. Der Übersichtlichkeit wegen bleiben aber die Zweitwerte im Folgenden ungenannt, zumal auch die durch Schlangengift oder Lysocithin gequollenen Muskeln sich genau so verhielten. Die Konzentrationen von Nativgift 1:2o ooo und 1:4o ooo bewirkten noch Quellung; bei den Konzentrationen 1:64 ooo und 1:256 ooo war jedoch keine Veränderung mehr nachweisbar.

Tabelle 1

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Bienen-Nativgift

Giftkonzentration	Muskelgewicht (mg) nach								
	oStd.	1Std.	2Std.	3Std.	4Std.	5Std.	6Std.	7Std.	24Std.
o (Kontr.)	634 (631)	631 (628)	622 (618)	621 (615)	614 (6o5)	614 (61o)	613 (6o3)	61o (6o4)	6o1 (597)
1:1 ooo	632 (629)	668 (663)	695 (687)	716 (7o2)	731 (72o)	737 (724)	732 (72o)	729 (715)	7o5 (687)
o (Kontr.)	461 (459)	465 (46o)	458 (455)	456 (451)	455 (45o)	454 (447)	449 (445)	452 (445)	459 (448)
1:1 ooo	469 (466)	511 (5o7)	536 (53o)	547 (539)	567 (552)	558 (534)	545 (522)	533 (516)	515 (482)
o (Kontr.)	727 (723)	724 (719)	714 (711)	714 (7o9)	712 (7o6)	711 (7o5)	7o8 (7o1)	7o9 (7o1)	739 (727)
1:4 ooo	73o (726)	763 (759)	8o2 (797)	834 (828)	854 (845)	865 (85o)	883 (862)	876 (847)	81o (781)
o (Kontr.)	46o (456)	457 (451)	457 (451)	452 (447)	457 (451)	453 (447)	455 (443)	- -	456 (442)
1:4 ooo	419 (416)	446 (441)	472 (465)	485 (478)	5oo (486)	5o9 (495)	5o5 (49o)	- -	49o (472)
o (Kontr.)	63o (626)	626 (622)	632 (626)	626 (618)	628 (618)	623 (617)	- -	- -	615 (6o4)
1:16 ooo	628 (623)	629 (625)	645 (636)	659 (652)	671 (663)	679 (67o)	- -	- -	663 (653)
o (Kontr.)	764 (761)	761 (755)	755 (749)	754 (749)	754 (749)	- -	- -	- -	77o (759)
1:16 ooo	777 (774)	78o (776)	788 (781)	798 (79o)	8o5 (797)	- -	- -	- -	8o5 (789)

Tabelle 2 bringt eine weitere derartige Versuchsreihe; hier steigt bei den Versuchen mit den Giftkonzentrationen 1:64 000 und 1:256 000 auch das Gewicht der Kontrollmuskeln leicht an, wahrscheinlich weil diese vor Versuchsbeginn schon vier Stunden in Phosphat- Ringer gelegen hatten.

Tabelle 2

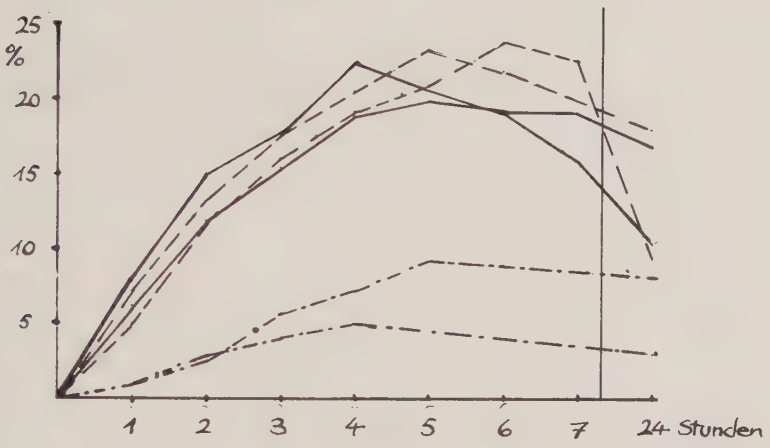
Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Bienen-Nativgift

Giftkonzentration	Muskelgewicht (mg) nach				
	0 Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	24 Std.
0 (Kontr.)	615	619	623	623	646
1:20 000	626	643	658	664	676
0 (Kontr.)	937	930	926	926	954
1:20 000	953	966	979	994	985
0 (Kontr.)	790	788	788	786	822
1:40 000	781	782	793	800	795
0 (Kontr.)	713	712	711	711	740
1:40 000	702	706	716	723	714
0 (Kontr.)	813	813	815	819	852
1:64 000	794	801	795	794	785
0 (Kontr.)	948	956	956	954	964
1:64 000	1021	1027	1021	1012	989
0 (Kontr.)	1094	1099	1100	1105	1141
1:256 000	1131	1134	1138	1138	1160
0 (Kontr.)	581	582	586	587	604
1:256 000	553	555	557	557	555

Zur besseren Sichtbarmachung wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Gewichtsänderungen in Abbildung 1 als Kurven aufgezeichnet, wobei die Änderungen in Prozenten des Ausgangsgewichts, vermindert um die prozentuale Gewichtsänderung der zugehörigen Kontrollmuskeln, ausgedrückt wurden.

Abbildung 1

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Bienen-Nativgift



Abscisse: Einwirkungszeit Ordinate: Gewichtszunahme in Prozenten des Ausgangsgewichts, nach Abzug der prozentualen Zunahme des jeweiligen Kontrollmuskels

Die Versuche mit Bienen- Pikratgift sind in der Tabelle 3 angegeben. Die Konzentrationen 1:1 ooo, 1:4 ooo und 1:16 ooo erwiesen sich als sehr wirksam.

Tabelle 3

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Bienen-Pikratgift

Giftkonzentration	Muskelgewicht (mg) nach							
	oStd.	1Std.	2Std.	3Std.	4Std.	5Std.	6Std.	24Std.
o (Kontr.)	325	325	316	32o	318	-	327	314
1:1 ooo	339	362	373	389	391	-	4o5	4o6
o (Kontr.)	519	517	511	514	515	-	517	522
1:1 ooo	521	575	595	623	636	-	648	586

Fortsetzung Tabelle 3

Giftkonzentration	oStd.	1Std.	2Std.	3Std.	4Std.	5Std.	6Std.	24Std.
o (Kontr.)	8oo	797	788	786	782	-	777	794
1:4 ooo	76o	8o9	86o	887	9o1	-	876	81o
o (Kontr.)	5o8	5o3	5o5	5o2	-	-	5o1	5o2
1:4 ooo	5o2	552	584	598	-	-	546	535
o (Kontr.)	454	447	436	438	-	5 1/2Std.	437	447
1:16 ooo	427	448	473	492	-	"	5o9	491
o (Kontr.)	453	453	449	45o	-	447	-	451
1:16 ooo	446	456	468	476	-	488	-	484

Tabelle 4

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Bienen-Pikratgift

Giftkonzentration	Muskelgewicht (mg) nach o Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	24 Std.
o (Kontr.)	52o	521	517	517	521
1:2o ooo	5o1	518	539	563	516
o (Kontr.)	671	667	66o	647	651
1:2o ooo	647	657	668	687	672
o (Kontr.)	726	717	723	723	743
1:4o ooo	713	724	737	74o	761
o (Kontr.)	1o37	1o41	1o46	1o53	1o81
1:4o ooo	1o64	1o94	1o97	11oo	11o2
o (Kontr.)	628	628	62o	-	633
1:64 ooo	636	638	636	-	643
o (Kontr.)	977	974	966	-	978
1:64 ooo	977	972	969	-	975
o (Kontr.)	781	773	776	-	79o
1:256 ooo	788	79o	796	-	8o4
o (Kontr.)	583	576	568	-	577
1:256 ooo	575	571	563	-	575
o (Kontr.)	822	8o1	8o7	-	81o
1:1 o24 ooo	77o	77o	761	-	767

Die Verdünnungen des Pikratgifts 1:2o ooo und 1:4o ooo riefen noch eine geringe Quellung hervor; ab 1:64 ooo hörte dieser Effekt auf, wie aus Tabelle 4 ersichtlich ist.

Es wurde zum Vergleich auch Pikratgift in Tyrodelösung (ohne Glukosezusatz) untersucht. Dabei zeigte sich auch bei den in Tyrodelösung allein liegenden Muskeln eine geringe Zunahme des Gewichts. Nach OVERTON hängt dies mit den durch das Fehlen des Zuckers veränderten osmotischen Verhältnissen zusammen. Jedoch kam eine stärkere Zunahme des Gewichts der in Giftlösungen verbrachten Muskeln bei den Verdünnungen 1:16 ooo und 1:32 ooo deutlich zum Vorschein (Tabelle 5).

Tabelle 5

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Bienen-Pikratgift (in Tyrodelösung)

Giftkonzentration	Muskelgewicht (mg) nach				
	o Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	24 Std.
o (Kontr.)	7o5	72o	731	742	799
1:16 ooo	717	756	786	813	816
o (Kontr.)	534	531	54o	549	573
1:16 ooo	525	549	578	597	629
o (Kontr.)	722	733	742	748	785
1:32 ooo	714	743	768	784	823
o (Kontr.)	588	582	593	594	622
1:32 ooo	6o4	636	657	67o	697

Nun war die Frage zu klären, ob auch die Fraktion I des Bienengifts für sich allein die Quellung auslösen kann. Wie Tabelle 6 zeigt, ist dies der Fall.

Analoge Versuche mit Fraktion I in Phosphat- Ringerlösung bestätigten die deutliche Wirkung in den gleichen Verdünnungen 1:16 ooo, 1:32 ooo und 1:64 ooo (Tabelle 7).

Tabelle 6

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Bienengift- Fraktion I (in Tyrodelösung)

Giftkonzentration	Muskelgewicht (mg) nach					
	o Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	24 Std.
o (Kontr.)	8o2	818	829	836	836	874
1:16 ooo	859	9o2	929	95o	965	961
o (Kontr.)	859	877	882	882	884	94o
1:16 ooo	84o	87o	894	9o6	917	954
o (Kontr.)	754	753	761	765	765	787
1:32 ooo	7o6	74o	76o	763	766	795
o (Kontr.)	898	899	899	899	899	94o
1:32 ooo	9o6	938	955	963	966	1oo4
o (Kontr.)	1195	12o4	1214	1219	1218	125o
1:64 ooo	118o	12o3	1218	1226	1226	1264
o (Kontr.)	849	868	874	871	882	919
1:64 ooo	8o4	835	853	853	853	9o7

Tabelle 7

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Bienengift- Fraktion I (in Phosphat- Ringer)

Giftkonzentration	Muskelgewicht (mg) nach					
	o Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	24 Std.
o (Kontr.)	6o8	6o4	6oo	6oo	6oo	648
1:16 ooo	598	613	628	634	647	651
o (Kontr.)	825	827	82o	821	827	877
1:16 ooo	833	856	882	899	93o	944
o (Kontr.)	752	74o	732	732	724	746
1:32 ooo	6o1	6o5	6o7	611	611	6o3
o (Kontr.)	632	629	622	621	624	658
1:32 ooo	667	675	68o	691	694	68o
o (Kontr.)	443	437	442	438	441	463
1:64 ooo	458	469	479	487	495	514
o (Kontr.)	749	74o	736	735	73o	751
1:64 ooo	7o4	712	719	721	726	791

In weiteren Versuchsreihen mit den Konzentrationen 1:4o ooo, 1:8o ooo und 1:16o ooo, ebenso 1:64 ooo, 1:128 ooo und 1:256 ooo wurde der Schwellenwert für die Quellung durch Fraktion I bei 1:64 ooo gefunden (Tabelle 8).

Tabelle 8

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Bienengift- Fraktion I

Giftkonzentration	Muskelgewicht (mg) nach					
	o Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	24 Std.
o (Kontr.)	4o2	4oo	4oo	394	396	4o4
1:4o ooo	435	442	445	452	461	479
o (Kontr.)	597	59o	584	582	579	591
1:4o ooo	595	595	595	6o3	6o8	628
					24 Std.	
o (Kontr.)	528	527	523	52o	53o	
1:8o ooo	545	549	552	552	569	
o (Kontr.)	396	389	384	38o	387	
1:8o ooo	415	416	417	42o	434	
o (Kontr.)	517	517	51o	5o3	519	
1:16o ooo	514	514	5o7	51o	513	
o (Kontr.)	262	259	253	25o	252	
1:16o ooo	256	251	25o	246	256	
o (Kontr.)	688	688	683	692	7o3	
1:64 ooo	654	66o	662	664	678	
o (Kontr.)	48o	48o	474	47o	477	
1:64 ooo	462	467	47o	468	478	
o (Kontr.)	648	651	652	656	669	
1:128 ooo	655	658	66o	655	667	
o (Kontr.)	568	566	568	567	577	
1:128 ooo	578	58o	585	586	59o	
o (Kontr.)	623	628	633	635	659	
1:256 ooo	621	629	629	633	645	
o (Kontr.)	563	568	57o	568	595	
1:256 ooo	569	573	577	579	6o3	

Hinsichtlich Aussehen und Konsistenz unterschieden sich die Muskeln in den Giftlösungen deutlich von den Kontrollen. Die Oberfläche der giftbehandelten Muskeln erschien etwas körnig, sie waren kantig und aufgetrieben und fühlten sich prall und derb an. Die Kontrollmuskeln dagegen behielten ihre glatte Oberfläche, ihre schlanke ebenmässige Form und blieben weich und elastisch.

Bei den Untersuchungen mit Fraktion I 1:4o ooo, 1:64 ooo und 1:8o ooo war trotz der relativ geringen Gewichtszunahme die härtere Konsistenz und Körnelung der Oberfläche noch deutlich spürbar.

Die permeabilitätsverändernde Eigenschaft des Bienengifts und seiner Fraktion I konnte auch durch Farbstoffversuche sichtbar gemacht werden. Dazu wurden die Muskeln, welche 24 Stunden in Gift- bzw. Phophat- Ringerlösung gelegen hatten, in Schälchen mit Methylenblau- Phosphat- Ringerlösung eingelegt. Nach einer halben Stunde und noch intensiver nach zwei Stunden war im Querschnitt eine breite Randzone blau angefärbt, dagegen zeigten die Kontrollmuskeln nur einen schmalen farbigen Saum. Die Farblosung, worin die Giftmuskeln gelegen hatten, erschien nach dem Versuch deutlich heller als die der Kontrollmuskeln. Da Methylenblau relativ leicht verändert werden kann, wurde auch Brillantkresylblau verwendet; die Ergebnisse waren gleich, nur ging die Anfärbung wesentlich langsamer vonstatten. Bienen- Nativgift, Pikratgift und Fraktion I, ebenso das weiter unten noch näher behandelte Gift von Naja nigricollis bewirkten diese starke Anfärbbarkeit in den Konzentrationen, welche auch Konsistenz und Aussehen verändern.

b) Versuche mit Lysocithin.

Lysocithin brachte die Froschmuskeln ebenfalls zur Quellung. Allerdings waren nur höhere Konzentrationen wirksam; 1:5 ooo erzeugte bereits keine wägbare Gewichtszunahme mehr. Dagegen verursachten Lösungen von 1:5oo, 1:1 ooo und 1:2 ooo starke Quellung und gleichzeitig eine rauhe Oberfläche und gedrungenere Form der Muskeln. Die Konsistenz war nicht wesentlich härter als bei den Kontrollen.

Tabelle 9

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Lysocithin

Giftkonzentration	Muskelgewicht (mg) nach				
	o Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	24 Std.
o (Kontr.)	382	387	373	371	382
1:5oo	384	393	418	429	456
o (Kontr.)	498	493	486	482	484
1:5oo	435	441	46o	472	5o7
o (Kontr.)	279	281	283	29o	294
1:5oo	295	3o1	318	322	344
o (Kontr.)	461	463	459	461	467
1:5oo	445	467	487	5o2	491
o (Kontr.)	412	412	4o7	4oo	416
1:1 ooo	423	432	451	464	478
o (Kontr.)	367	365	364	362	353
1:1 ooo	373	38o	4o1	4o8	372
o (Kontr.)	398	4o1	398	4o1	398
1:2 ooo	397	4o3	423	441	458
o (Kontr.)	357	358	358	358	361
1:2 ooo	367	372	383	393	4o2
o (Kontr.)	382	377	371	37o	372
1:5 ooo	383	382	382	389	4oo
o (Kontr.)	428	419	419	419	424
1:5 ooo	444	442	44o	441	433
o (Kontr.)	244	242	24o	238	252
1:5o ooo	28o	28o	278	276	287
o (Kontr.)	318	317	315	313	321
1:5o ooo	33o	332	33o	33o	342

c) Versuche mit Hyaluronidase.

Nun war zu prüfen, ob Hyaluronidase, die als Spreading-Faktor bekannt ist und ein Bestandteil des Bienengifts ist, am Muskel permeabilitätssteigernd wirkt. Verwendet wurde das Präparat Kinetin (Schering) in Konzentrationen von 1,o, o,1 und o,o1 Einheiten pro ccm Phosphat- Ringerlösung. Die erstgenannten zwei Konzentrationen haben, wie später gezeigt wird, eine starke Spreading- Wirkung. Die Werte der Tabelle 1o zeigen demgegenüber, dass Hyaluronidase keine Quellung der Frosch- Gastrocnemien hervorruft. Auch die Beschaffenheit der Muskeln ändert sich nicht gegenüber den Kontrollen.

Tabelle 1o

Quellungsversuch mit Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Hyaluronidase

Giftkonzentration	Muskelgewicht (mg) nach			
	o Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.
o (Kontr.)	487	475	474	476
1,o E/ccm	5o5	511	5o5	5o2
o (Kontr.)	395	388	39o	39o
1,o E/ccm	4oo	4o2	4oo	397
o (Kontr.)	71o	7o6	694	689
o,1 E/ccm	7o9	7o4	693	69o
o (Kontr.)	462	463	465	464
o,1 E/ccm	465	467	469	468
o (Kontr.)	263	262	258	26o
o,o1 E/ccm	273	274	274	271
o (Kontr.)	313	312	31o	3o6
o,o1 E/ccm	317	314	314	311

d) Versuche mit Histamin.

Histamin soll nach Angaben von HAAS, KRAUSHAAR und CORDUA am Froschmuskel eine Quellung bewirken. Eine Lösung 1:5o ooo soll den stärksten Effekt zeigen, die Gewichtszunahme gegenüber den Normalquellungswerten soll nach 3o Minuten mehr als 16o % betra-

gen, um dann schnell abzufallen; zu beachten ist, dass die Kontrollmuskeln dabei in 3o Minuten nur 1,1 % an Gewicht zunehmen. Eigene Versuche liessen eine Beeinflussung des Muskelgewichts durch Histamin vermissen. Ebenso hatten sich Konsistenz und Aussehen der Muskeln auch im Laufe von 24 Stunden nicht geändert. Die Muskelgewichte bei Einwirkung von Histamin 1:1 ooo, 1:1o ooo und 1:5o ooo gibt die Tabelle 11 wieder:

Tabelle 11

Quellungsversuch mit Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Histamin

Giftkonzentration	Muskelgewicht (mg) nach					
	o Std.	1/2Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	24 Std.
o (Kontr.)	463	463	467	47o	472	475
1:1 ooo	447	447	444	445	443	433
o (Kontr.)	5o7	5o9	51o	5o9	5o9	522
1:1 ooo	532	529	524	52o	517	5oo
o (Kontr.)	378	378	376	373	371	381
1:1o ooo	394	394	392	392	392	4o2
o (Kontr.)	555	555	555	554	554	564
1:1o ooo	553	554	553	556	556	582
o (Kontr.)	412	411	41o	4o8	4o7	414
1:5o ooo	411	4o8	4o7	4o7	4o8	4o9
o (Kontr.)	459	458	458	456	459	463
1:5o ooo	47o	471	47o	467	469	46o

e) Versuche mit Schlangengiften.

In Anlehnung an Versuche von HOUSSAY und KELLAWAY wurden Muskeln auch in Schlangengiftlösungen eingelegt. Erwartungsgemäss erhöhte das direkt hämolysierende Gift von Naja nigricollis die Wasseraufnahme der Muskeln in den Konzentrationen 1:1 ooo, 1:4 ooo und 1:16 ooo wesentlich; sogar noch in der Konzentration 1:64 ooo und (nicht signifikant) bei 1:256 ooo war Gewichtszunahme festzustellen.

Tabelle 12

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Naja nigricollis- Gift

Giftkonzentration	Muskelgewicht (mg) nach						
	oStd.	1Std.	2Std.	3Std.	4Std.	5Std.	24Std.
o (Kontr.)	449	446	445	445	-	444	448
1:1 ooo	45o	491	517	54o	-	535	517
o (Kontr.)	874	864	859	868	-	877	892
1:1 ooo	875	928	984	1ooo	-	1o19	97o
o (Kontr.)	612	598	595	593	-	595	6oo
1:4 ooo	63o	671	688	691	-	679	65o
o (Kontr.)	837	829	828	-	833	-	855
1:4 ooo	8o3	885	921	-	9oo	-	854
o (Kontr.)	792	774	772	765	-	767	77o
1:16 ooo	77o	824	883	912	-	931	854
o (Kontr.)	6o2	594	594	-	586	-	6oo
1:16 ooo	613	666	698	-	716	-	649
o (Kontr.)	128o	13oo	13o8	13o7	-	-	1366
1:64 ooo	1245	1256	129o	1323	-	-	1o86
o (Kontr.)	814	813	8o6	8o9	-	-	86o
1:64 ooo	878	897	934	968	-	-	844
o (Kontr.)	582	587	585	581	-	-	6oo
1:256 ooo	563	57o	57o	575	-	-	6o3

Beim ersten Versuch mit der Naja- Giftkonzentration 1:64 ooo wies auch die Kontrolle Gewichtszunahme auf. Die Muskeln lagen vor Versuchsbeginn 4 Stunden in Phosphat- Ringerlösung. Der Giftmuskel nahm aber trotzdem relativ stärker an Gewicht zu.

Eigenartig war der Befund bei Versuchen mit Gift von Vipera ammodytes 1:2 5oo; eine Wasseraufnahme fand statt, trat aber erst nach drei und vier Stunden auf. Die Muskeln fünlten sich erst nach 24 Stunden praller an und gaben beim Abtrocknen reichlich Wasser ab. Die Giftlösungen 1:1o ooo und 1:4o ooo zeigten hier keine Wirkung (Tabelle 13).

Tabelle 13

Quellungsversuch mit Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Vipera ammodytes- Gift

Giftkonzentration	Muskelgewicht (mg) nach					
	o Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	24 Std.
o (Kontr.)	638	627	622	619	615	622
1:2 5oo	635	635	637	648	668	58o
o (Kontr.)	552	55o	54o	544	537	54o
1:2 5oo	53o	536	547	567	584	6oo
o (Kontr.)	6o1	589	587	576	579	586
1:1o ooo	599	594	589	585	586	589
o (Kontr.)	539	532	533	528	53o	535
1:1o ooo	549	544	545	537	545	565
o (Kontr.)	6o2	6o3	6o2	599	6o1	616
1:4o ooo	6o3	6o3	6o6	6o5	6o6	624
o (Kontr.)	544	539	535	532	532	535
1:4o ooo	571	571	568	566	564	577

Den durch die untersuchten Präparate herbeigeführten Gewichtsanstieg geben die abschliessend beigefügten Abbildungen im Vergleich zu den Kontrollen in Prozenten des Anfangsgewichts wieder. Bei den Versuchen mit Fraktion I konnten wegen Knappheit des Materials keine stärkeren Konzentrationen als 1:16 ooo geprüft werden, der Masstab der Kurven ist deshalb gegenüber den Nativgift-, Pikratgift- und Naja nigricollis- Kurven etwas vergrössert worden. In demselben Masstab erfolgte dann auch die Gegenüberstellung der Fraktion I mit Pikratgift in Tyrodelösung.

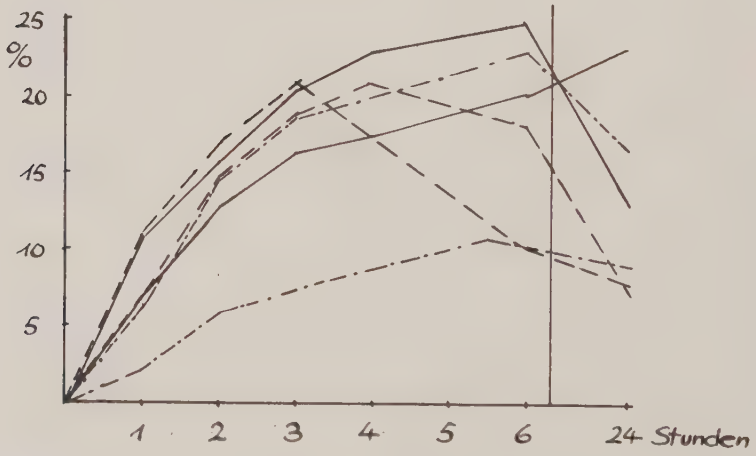
Ein orientierender Versuch mit excidierten Rückenhautstückchen vom Kaninchen wurde angeschlossen. Bienen- Pikratgift in einer Verdünnung von 1:2 ooo und 1:2o ooo veränderte das Gewicht der im wesentlichen aus Epidermis und Cutis bestehenden Hautteile gegenüber den Kontrollstückchen nicht.

Die Schwellenwerte der am Muskel geprüften Substanzen werden in einer Übersicht nochmals zusammengestellt:

Bienen- Nativgift	1:4o ooo - 1:64 ooo
Bienen- Pikratgift	1:4o ooo - 1:64 ooo
Bienengift- Fraktion I	1:64 ooo - 1:8o ooo
Gift von Naja nigricollis	zwischen 1:64 ooo und 1:256 ooo
Gift von Vipera ammodytes	um 1:2 5oo
Lysocithin	1:2 ooo - 1:5 ooo
Kinetin	ohne Effekt bis 1 Einheit/ccm
Histamin	ohne Effekt bis 1:1 ooo

Abbildung 2

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Bienen-Pikratgift



Abscisse: Einwirkungszeit Ordinate: Gewichtszunahme in Prozenten des Ausgangsgewichts, nach Abzug der prozentualen Zunahme des jeweiligen Kontrollmuskels

Abbildung 3

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Naja nigricollis- Gift

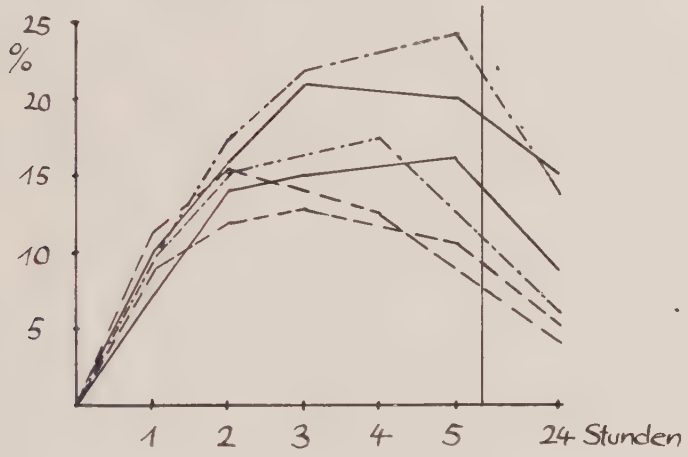


Abbildung 4

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Bienengift- Fraktion I (in Phosphat- Ringerlösung)

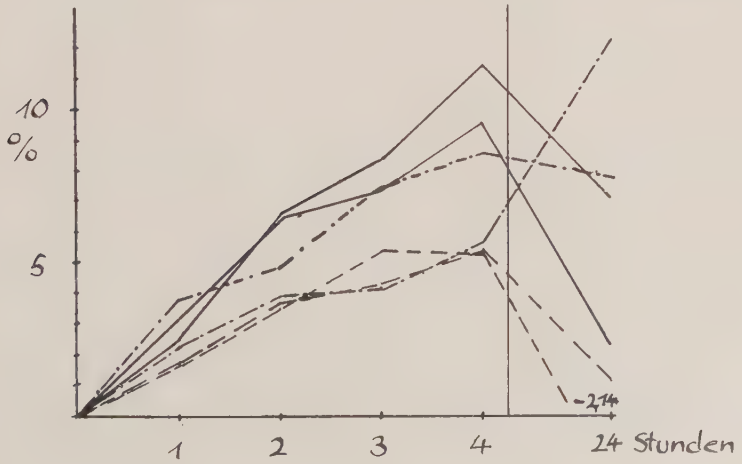


Abbildung 5

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Bienengift- Fraktion I (in Tyrodelösung)

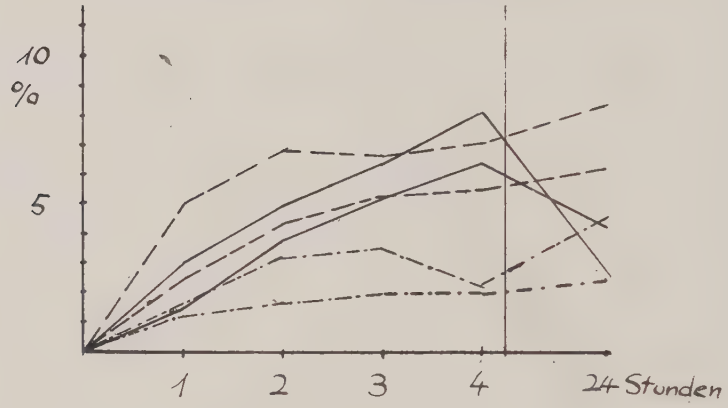
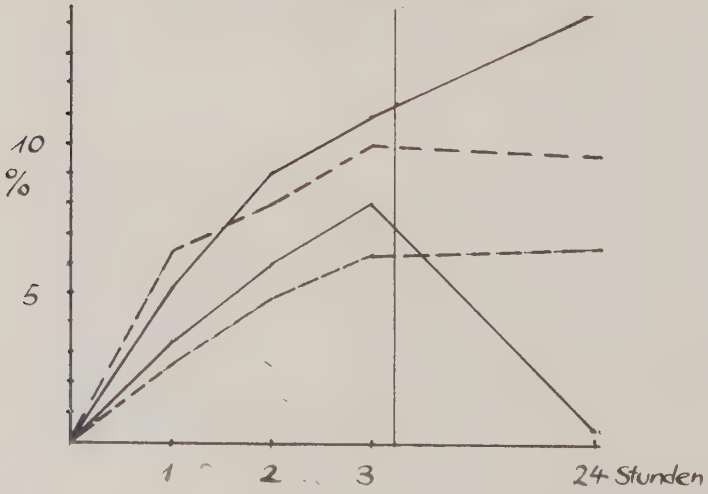


Abbildung 6

Quellung von Frosch- Gastrocnemien unter dem Einfluss von Bienen-Pikratgift (in Tyrodelösung)



2.) Spreading- Versuche an der Kaninchenrückenhaut

Es wurden Bienen- Nativgift, -Pikratgift, -Fraktion I, weiter Lysocithin und zum Vergleich Hyaluronidase (Kinetin) und Histamin zu den Quaddelversuchen verwendet. Anfangs diente als Farbindikator Tusche; jedoch waren diese Versuche nicht verwertbar, da die Färbung nicht gut durch die Haut zu sehen war. Mit Evans- Blue wurden erheblich bessere Ergebnisse erzielt.

Kaninchen I: Bienen- Nativgift 1:15 ooo und 1:75 ooo erzeugte zunehmende Ausdehnung der Quaddeln (Tabelle 14).

Tabelle 14
Spreading- Effekt von Bienen- Nativgift
(Kaninchen I)

Giftkonzentration	Quaddeldurchmesser (cm:cm) nach				
	o min	1o min	2o min	3o min	6o min
1:15 ooo	1,1:1,1	1,3:1,4	1,4:1,5	1,7:1,9	1,9:2,o
1:75 ooo	1,1:1,1	1,3:1,3	1,4:1,5	1,5:1,6	1,7:1,8
o (Kontr.)	1,1:1,1	1,2:1,2	1,2:1,2	1,2:1,3	1,2:1,3
o (Kontr.)	1,1:1,1	1,1:1,2	1,1:1,2	1,1:1,25	1,1:1,3

Auffällig war, dass die Kontrollquaddeln länger tastbar blieben, während die Giftquaddeln nach 2o - 3o Minuten keine spürbare Niveauerhöhung mehr aufwiesen. Kaninchen II wurde vergleichsweise mit Bienen- Nativgift 1:75 ooo und 1:75o ooo und Bienen- Pikratgift 1:7 5oo und 1:75 ooo gespritzt.

Tabelle 15
Spreading- Effekt von Bienen- Nativgift und -Pikratgift (Kaninchen II)

Giftkonzentration	Quaddeldurchmesser (cm:cm) nach					
	o min	1o min	2o min	3o min	6o min	24 Std.
Nativgift						
1:75 ooo	1,1:1,1	1,2:1,3	1,2:1,3	1,3:1,4	1,4:1,4	2,2:2,3
1:75o ooo	1,1:1,1	1,2:1,3	1,3:1,3	1,3:1,3	1,3:1,3	1,8:2,2
Pikratgift						
1:7 5oo	1,1:1,2	1,2:1,3	1,2:1,4	1,2:1,5	1,2:1,6	1,8:2,4
1:75 ooo	1,1:1,1	1,2:1,3	1,2:1,4	1,3:1,5	1,4:1,5	2,o:2,2
o (Kontr.)	1,1:1,1	1,1:1,2	1,1:1,2	1,1:1,2	1,1:1,25	1,7:1,7

Diese Versuche wiesen darauf hin, dass Bienen- Nativgift eine wesentlich (ca. 1o mal) stärkere Spreading- Wirkung besitzt als sogen. Pikratgift. Weitere Versuche (Kaninchen III) sollten die Wirksamkeit des Nativgifts im Vergleich zu Pikratgift (Kaninchen IV) näher feststellen.

Tabelle 16
Spreading- Effekt von Bienen- Nativgift
(Kaninchen III)

Giftkonzentration	Quaddeldurchmesser (cm:cm) nach					
	o min	1o min	2o min	3o min	6o min	24 Std.
1:15 ooo	1,1:1,2	1,2:1,3	1,3:1,3	1,3:1,3	1,3:1,3	1,8:2,5
1:3o ooo	1,o:1,1	1,3:1,3	1,4:1,6	1,4:1,6	1,5:1,6	2,4:2,5
1:6o ooo	1,1:1,1	1,3:1,4	1,4:1,5	1,4:1,7	1,7:1,7	2,3:2,3
1:12o ooo	1,o:1,1	1,3:1,5	1,5:1,5	1,5:1,6	1,7:1,7	2,2:2,2
1:15 ooo	1,1:1,1	1,1:1,2	1,1:1,2	1,1:1,2	1,1:1,2	2,4:2,5
o (Kontr.)	1,o:1,1	1,1:1,1	1,1:1,2	1,2:1,2	1,2:1,2	1,5:1,6

Die Konzentration 1:15 ooo des Nativgifts fiel aus der Reihe; man hatte den Eindruck, dass die Quaddel so schnell resorbiert wurde, dass gar kein Spreading mehr zustande kommen konnte. Auch ein Vergleich der Wirkung bei den übrigen Verdünnungen von 1:3o ooo - 1:12o ooo liess keine strikte Konzentrationsabhängigkeit erkennen.

Bei Kaninchen IV zeigte die Quaddel mit Nativgift 1:15 ooo nach 1o Minuten ebenso schnelle Resorption wie bei Kaninchen III, doch trat bei IV eine deutliche Spreading- Wirkung auf. Bei den Quaddeln von Nativgift 1:15 ooo und 1:75 ooo war am nächsten Tag in der Mitte ein nahezu farbloser Hof von 4 bzw. 3 mm Durchmesser zu sehen; hier war der Farbstoff offensichtlich abgewandert.

Wie oben berichtet, resorbierte sich die Nativgiftquaddel 1:15 ooo schon nach 1o Minuten fast völlig. Noch bei Konzentration 1:3oo ooo war ein angedeuteter Spreading- Effekt vorhanden.

Auch Bienengift- Fraktion I wurde zu Spreading- Versuchen herangezogen. Kaninchen V brachte die aus Tabelle 18 ersichtlichen Ergebnisse. Fraktion I wirkte nicht als Spreading- Faktor, obwohl Nativgift vergleichsweise sehr aktiv war. Fraktion I 1:4 ooo erzeugte an der Stelle der Injektion im Laufe von 24 Stunden eine deutliche Infiltration mit gerötetem Rand; in der Mitte sah man

Tabelle 17

Spreading- Effekt von Bienen- Nativ- und -Pikratgift
(Kaninchen IV)

Giftkonzentration	Quaddeldurchmesser (cm:cm) nach o min	1o min	2o min	3o min	6o min	24 Std.
Nativgift						
1:15 ooo	1,1:1,2	1,3:1,5	1,4:1,5	1,8:1,8	2,3:2,4	2,5:3,4
1:75 ooo	1,o:1,1	1,4:1,5	1,7:1,7	1,8:1,9	2,o:2,2	2,5:2,5
1:15o ooo	1,1:1,1	1,3:1,3	1,3:1,4	1,4:1,5	1,5:1,5	2,2:2,5
1:3oo ooo	1,1:1,1	1,3:1,3	1,3:1,3	1,4:1,4	1,5:1,5	1,9:2,o
1:3oo ooo	1,1:1,1	1,2:1,3	1,3:1,4	1,4:1,5	1,4:1,6	2,2:2,3
Pikratgift						
1:7 5oo	1,1:1,1	1,3:1,3	1,3:1,4	1,3:1,4	1,5:1,5	2,2:2,4
1:37 5oo	1,o:1,1	1,2:1,2	1,3:1,3	1,3:1,4	1,3:1,4	2,o:2,4
o (Kontr.1)	1,1:1,2	1,2:1,2	1,2:1,2	1,2:1,3	1,2:1,3	1,9:2,o
o (Kontr.2)	1,1:1,1	1,2:1,2	1,2:1,2	1,2:1,2	1,2:1,3	1,8:1,8
o (Kontr.3)	1,o:1,1	1,1:1,1	1,1:1,2	1,2:1,2	1,2:1,2	1,6:1,9

Tabelle 18

Spreading- Versuche mit Bienengift- Fraktion I und Bienen- Nativgift (Kaninchen V)

Giftkonzentration	Quaddeldurchmesser (cm:cm) nach o min	1o min	2o min	3o min	6o min
Fraktion I					
1:6oo	1,1:1,1	1,2:1,3	1,2:1,3	1,2:1,3	1,3:1,3
1:6 ooo	1,1:1,1	1,2:1,2	1,2:1,3	1,2:1,4	1,3:1,5
1:6o ooo	1,o:1,1	1,2:1,2	1,2:1,3	1,2:1,3	1,2:1,3
o (Kontr.)	1,1:1,1	1,2:1,2	1,2:1,2	1,2:1,3	1,2:1,3
Nativgift					
1:3o ooo	1,1:1,2	1,4:1,5	1,6:1,7	1,7:1,9	1,7:2,3
1:3oo ooo	1,1:1,1	1,2:1,3	1,3:1,4	1,4:1,4	1,4:1,4

eine gelbbraune, schorfähnliche kleine Nekrose und eine Abnahme der Blaufärbung im Bereiche der Quaddel, welche wohl auf Permeabilitätserhöhung der Kapillaren zurückzuführen ist. Zur Probe, ob Evans- Blue auf den Prozess einwirkt, sollten Quaddeln dienen, die anstelle von Evans- Blue nur Tyrodelosung enthielten. Es war aber wegen der Farblosigkeit schlecht möglich, die Ausdehnung nach einer gewissen Zeit abzumessen. Ein Anhalt, dass Evans- Blue

störend wirke, wie dies FAVILLI und MC CLEAN für die von ihnen benutzte Tusche beschrieben, ergab sich nicht.

Tabelle 19

Spreading- Versuche mit Bienengift- Fraktion I und Lysocithin mit und ohne Farbzusatz

(Kaninchen VI)

Giftkonzentration	Quaddeldurchmesser (cm:cm) nach o min	1o min	2o min	3o min	6o min	24 Std.
Fraktion I 1:6oo						
mit Evans-Bl.	1,o:1,o	1,1:1,1	1,2:1,2	1,2:1,2	1,2:1,3	1,6:1,8
ohne " "	1,o:1,o	1,1:1,2	1,2:1,3	1,2:1,3	1,3:1,3	-
Fraktion I 1:6 ooo						
mit Evans-Bl.	1,o:1,1	1,2:1,3	1,3:1,3	1,3:1,3	1,4:1,4	1,9:2,o
ohne " "	1,o:1,o	1,2:1,2	1,3:1,3	1,3:1,3	1,4:1,4	-
Lysocithin 1:6oo						
mit Evans-Bl.	1,o:1,o	1,2:1,2	1,3:1,3	1,3:1,3	1,4:1,4	2,o:2,2
ohne " "	1,o:1,1	1,2:1,3	1,2:1,4	1,3:1,4	1,3:1,4	-
Lysocithin 1:6 ooo						
mit Evans-Bl.	1,o:1,o	1,3:1,3	1,3:1,5	1,4:1,5	1,4:1,6	1,7:1,9
ohne " "	1,o:1,o	1,2:1,3	1,3:1,4	1,3:1,4	1,3:1,4	
o (Kontr.)						
mit Evans-Bl.	1,o:1,o	1,2:1,2	1,2:1,3	1,3:1,3	1,3:1,4	1,6:1,7

Bei Kaninchen VI fiel eine etwas grössere Spreading- Neigung auf. Hier gelang es einigermassen, Quaddeln ohne Blauzusatz zu messen. Ein signifikanter Unterschied zwischen gefärbten und ungefärbten Quaddeln war dabei nicht festzustellen. Fraktion I führte also auch in einem zweiten Versuch zu keinem Spreading- Effekt. Infiltration und Rötung trat erneut auf, ebenso die Abnahme der Blaufärbung im Verlauf von 24 Stunden.

Beim Lysocithin könnte man auf Grund seiner direkt hämolytischen Eigenschaft vermuten, dass es auch die Kittsubstanz permeabler machen würde; es war jedoch in den Konzentrationen 1:6oo und 1:6 ooo nicht imstande, einen Spreading- Effekt auszulösen (siehe Tabelle 19).

Histamin zählte bereits DURAN-REYNALS (1) unter den Stoffen auf, die keine Spreading- Wirkung besitzen. Diese Angabe konnte vollauf bestätigt werden. Kaninchen VII erhielt Quaddeln mit Histamindihydrochlorid - Verdünnungen 1:75o, 1:3 75o und 1:18 75o. Die Ausdehnung der Histaminquaddeln erreichte eher ein geringeres Ausmass als die der Kontrollen (Tabelle 2o).

Tabelle 2o

Spreading- Versuche mit Histamin

(Kaninchen VII)

Giftkonzentration	Quaddeldurchmesser (cm:cm) nach o min	1o min	2o min	3o min	6o min	24 Std.
1:75o	1,o:1,o	1,o:1,o	1,o:1,1	1,o:1,1	1,1:1,2	1,8:1,9
1:75o	1,o:1,o	1,o:1,o	1,o:1,o	1,o:1,1	1,1:1,1	1,8:1,9
1:3 75o	1,o:1,o	1,o:1,1	1,o:1,1	1,o:1,1	1,2:1,2	1,9:2,o
1:3 75o	1,o:1,o	1,o:1,1	1,1:1,1	1,1:1,2	1,2:1,3	1,8:2,o
1:18 75o	1,o:1,o	1,o:1,o	1,o:1,1	1,1:1,2	1,2:1,2	2,o:2,o
1:18 75o	1,o:o,9	1,1:1,1	1,1:1,2	1,1:1,2	1,2:1,3	1,8:2,o
o (Kontr.1)	1,o:1,1	1,1:1,1	1,1:1,2	1,2:1,2	1,3:1,4	2,o:2,1
o (Kontr.2)	1,o:1,o	1,o:1,1	1,2:1,2	1,2:1,3	1,3:1,4	1,8:2,1

Tabelle 21

Vergleich des Spreading- Effekts von Bienen- Nativgift und Stierhodenhyaluronidase (Kinetin Schering)

(Kaninchen VIII)

Giftkonzentration	Quaddeldurchmesser (cm:cm) nach o min	1o min	2o min	3o min	6o min
Nativgift 1:75 ooo	1,o:1,1	1,4:1,6	1,5:1,7	1,7:1,8	1,8:2,3
" 1:15o ooo	1,o:1,o	1,3:1,3	1,4:1,6	1,5:1,6	1,6:1,7
" 1:3oo ooo	1,o:1,o	1,3:1,4	1,4:1,6	1,5:1,6	1,7:1,8
" 1:1 5oo ooo	1,o:1,o	1,1:1,2	1,2:1,3	1,3:1,4	1,4:1,4
o (Kontr.)	1,o:1,o	1,2:1,3	1,3:1,3	1,3:1,3	1,3:1,3
Kinetin 6,66 E/ccm	1,3:1,4+)	1,8:2,o	1,8:2,1	2,o:2,2	2,3:2,3
" o,66 E/ccm	1,o:1,o	1,3:1,5	1,4:1,6	1,5:1,8	1,6:1,8
" o,o6 E/ccm	1,o:1,o	1,5:1,5	1,6:1,8	1,6:1,8	1,8:1,8
" o,oo6 E/ccm	1,o:1,o	1,2:1,3	1,3:1,4	1,4:1,4	1,4:1,5

+) sofort nach Einspritzung Spreading

Bienen- Nativgift rief an diesem Kaninchen noch bis zu einer Konzentration von 1:3oo ooo deutliche Ausdehnung der Qaddeln hervor, 1:1 5oo ooo dagegen war ohne Effekt. Kinetin wirkte in der stärksten angewendeten Konzentration von 6,66 Schering- Einheiten pro ccm so prompt, dass schon sofort eine Vergrösserung der Quaddel augenfällig war.

3.) Kapillarpermeabilitätsversuche am Kaninchen

Beim Setzen von intracutanen Histaminquaddeln tritt nach kurzer Zeit an der gleichen Stelle eine Blaufärbung auf, wenn zuvor Evans- Blue intravenös injiziert wurde. Dieses Phänomen wurde als erhöhte Kapillardurchlässigkeit gedeutet (siehe bei LAST und LOEW).

Ein Versuch bestätigte diese durchlässigkeitserhöhende Wirkung des Histamins gegenüber Kontrollquaddeln mit Tyrodelosung (Tabelle 22). Das Tier (Kaninchen 1, 2 5oo g) erhielt unmittelbar vor dem Setzen der Quaddeln 2,5 ccm o,5 %ige Evans- Blue-NaCl- Lösung i.v.

Tabelle 22

Erhöhung der Kapillarpermeabilität durch Histamin

(Kaninchen 1)

Giftkonzentration	Quaddeldurchmesser (cm:cm) nach 2o min	3o min	4o min	6o min
1:5 ooo	1,7:1,8	2,o:2,2	2,o:2,2	2,o:2,2
1:5o ooo	1,5:1,5	1,7:1,8	1,9:1,9	1,9:1,9
1:1oo ooo	1,3:1,4	1,4:1,4	1,4:1,4	1,4:1,5
o (Kontr.)	1,1:1,2	1,2:1,2	1,2:1,2	1,2:1,2

Die Blaufärbung der Histamin- Quaddeln trat schon nach wenigen Minuten ein. Histamin 1:5 ooo ergab nach 2o Minuten einen schwach blauen Hof, der von einem stark blauen Rand umgeben war. Histamin 1:5o ooo liess die ganze Quaddel gleichmässig blau werden; die Stärke des Farbtons stand zwischen der des Rings und der des zentralen Hofes der ersten Quaddel. Dagegen ähnelte der Farbfleck bei 1:1oo ooo in der Färbung wieder der ersten; er besass einen zentralen Hof; jedoch dehnte sich diese Blaufärbung weniger stark aus und war bedeutend schwächer. Die Kontrollquaddel besass nach 2o Minuten einen kaum sichtbaren bläulichen Schimmer.

Kaninchen 2 (3 35o g) erhielt 3,35 ccm o,5 %ige Evans-Blue- Lösung i.v. Bei Einspritzung von Bienen- Pikratgift 1:1o ooo (ein Versuch), 1:5o ooo (zwei Versuche) und 1:25o ooo (zwei Versuche) waren die Quaddeln deutlich stärker angefärbt als zwei Kontrollquaddeln. Bei den Kontrollen war nur am Einstich etwas Blau festzustellen; die Pikratgift-Quaddeln wurden schon binnen einigen Minuten bläulich in verschiedener Ausdehnung: Nach einer Stunde betrugen die Masse der Pikratgiftquaddel 1:1o ooo 1,o:1,5 mit einer bräunlichen Mitte von o,2 cm Durchmesser; 1:5o ooo ergab die Ausmasse o,9:1,o und o,8:1,o, die Mitte war wieder punktformig braun; 1:25o ooo ergab Quaddeln mit einem Durchmesser von o,6:o,6 bzw. o,7:o,8. Wie im vorigen Versuch wurde an diesem Kaninchen zusätzlich Histamin 1:5o ooo und 1:2oo ooo (je eine Quaddel) getestet. Die Blaufärbung trat auch hier prompt ein, doch schien dieses Kaninchen nicht so stark zu reagieren. Immerhin erreichte die gleichmässige Anfärbung nach einer Stunde bei Histamin 1:5o ooo ein Ausmass von 1,2:1,4, bei 1:2oo ooo o,6:o,8, wobei naturgemäss die stärkere Konzentration eine intensivere Blaufärbung hervorrief. Beim Betasten spürte man am folgenden Tag eine Infiltration in der Mitte der Pikratgiftquaddel 1:1o ooo, etwas schwächer auch bei 1:5o ooo.

Kaninchen 3 (Gewicht 3 1oo g, 3,1 ccm Evans- Blue- Lösung o,5 %ig i.v.) diente zum Vergleich von Bienengift- Fraktion I, Pikratgift und Hyaluronidase (Kinetin). Kinetin erhöhte im Gegensatz zu seiner starken Spreading- Wirkung die Kapillarpermeabilität nicht. Die mit 1o, 1 und o,1 Einheiten pro ccm gesetzten Quaddeln wurden nicht im geringsten blau; die Quaddeln als solche waren gleich nach der Injektion nicht mehr zu tasten, sie breiteten sich aus. Auch die Kontrollquaddeln blieben farblos. Je zwei Quaddeln mit Fraktion I 1:1o ooo und 1:5o ooo zeigten eine nicht scharf begrenzte, vor allem gegen die Mitte zu stärkere Blaufärbung, Pikratgift 1:1o ooo erzeugte einen gleichmässig blauen Fleck. Die Ausdehnung betrug nach 3o Minuten: o,7:o,7 bei den Pikratgiftquaddeln, o,6:o,6 bei Fraktion I 1:1o ooo und o,5:o,5 bei Fraktion I 1:5o ooo (beide unscharf begrenzt). Die Färbung dehnte sich noch etwas aus: 1,o:1,o nach drei Stunden bei Pikratgift 1:1o ooo (immer noch gleichmässig blau), o,8:o,8 bei Fraktion I 1:1o ooo und o,6:o,6 bei Fraktion I 1:5o ooo (Zentrum in-

tensiver blau als der unscharf begrenzte Rand). Die Injektionsstellen von Pikratgift 1:1o ooo und auch von Fraktion I 1:1o ooo waren am nächsten Tage infiltriert.

Kaninchen 4 (Gewicht 2 15o g, 2,15 ccm Evans- Blue- Lösung i.v.) erhielt wiederum Bienen- Pikratgift, Fraktion I, nochmals Kinetin und Kontrollen intracutan. Die Kinetinquaddel mit 1o Einheiten pro ccm verhielt sich genau so wie voriges Mal: Ausser am Einstich trat keinerlei Blaufärbung auf. Auch die Kontrollquaddeln blieben ohne Farbe. Die Pikratgiftquaddeln (je zwei mit 1:1o ooo und 1:1oo ooo) dehnten sich nach einer halben Stunde aus: 1,2:1,2 bei 1:1o ooo und o,8:o,9 bei 1:1oo ooo; die Ausdehnung bei Fraktion I betrug nach einer halben Stunde bei 1:1o ooo 1,o:1,o und 1:1oo ooo o,7:o,7. Werte nach einer Stunde: Pikratgift 1:1o ooo 1,4:1,4 und 1:1oo ooo o,9:1,o. Bei Fraktion I stiegen die Werte auf 1,1:1,1 bei 1:1o ooo und o,8:o,8 bei 1:1oo ooo an. Die Nachprüfung am nächsten Tag ergab wieder eine Infiltration bei Pikratgift 1:1o ooo und Fraktion I 1:1o ooo. Die Färbung war somit bei Pikratgift immer etwas ausgedehnter als bei Fraktion I, was mit dem im Pikratgift zusätzlich vorhandenen Spreading- Faktor (Hyaluronidase) zusammenhängen dürfte.

Kaninchen 5 (Gewicht 2 4oo g, 2,4 ccm Evans- Blue- Lösung i.v.) erhielt Lysocithin in den Konzentrationen 1:1oo, 1:1 ooo und 1:1o ooo intracutan. Beide Qaddeln bei 1:1oo wurden zentral anämisch und wiesen eine ganz geringe Blaufärbung auf. Ein hyperämischer Ring mit etwas bräunlichem Farbton begrenzte die Qaddel. Die übrigen Quaddeln, ebenso wie die Kontrollen, färbten sich nicht an. Nach 24 Stunden zeigten die Injektionsstellen bei 1:1oo deutliche Infiltration (1,5:1,5), zentral bestand noch die Anämie mit bläulichem Schimmer. Die hyperämische Randzone fehlte.

Kaninchen 6 (Gewicht 2 3oo g, 2,3 ccm Evans- Blue- Lösung i.v.) erhielt ebenfalls Lysocithin in den Konzentrationen 1:1oo, 1:1 ooo und 1:1o ooo. Dieses Mal färbten sich die Lysocithinquaddeln deutlich an; bei 1:1oo erschien wieder zentral ein anämischer Hof. Auch 1:1 ooo zeigte eine deutliche Blaufärbung in der Ausdehnung o,5:o,6. Bei 1:1o ooo war jedoch nur ein leichter Schimmer festzustellen. Die Kontrollen färbten sich nicht an. Zum Vergleich dienten zwei Pikratgiftquaddeln 1:1o ooo und eine 1:1 ooo. Bei 1:1o ooo dehnte sich die blaue Anfärbung auf 1,2:1,1 aus, entsprach der Farbintensität bei Lysocithin 1:1oo und war

damit wesentlich stärker als die Blaufärbung bei Lysocithin 1:1 ooo. Obwohl eine halbe Stunde später gespritzt, erreichte Pikratgift 1:1 ooo im Umkreis 1,3:1,3 das intensivste Blau mit zentraler Nekrose. Am folgenden Tag waren die Injektionsstellen bei Pikratgift 1:1 ooo unter Schorfbildung stark, bei Lysocithin 1:1oo und teilweise auch bei 1:1 ooo etwas schwächer infiltriert.

Zur Überprüfung des vorigen Versuchs erhielt Kaninchen 7 wiederum Lysocithin in den gleichen Konzentrationen. Dabei bestätigte sich, dass Lysocithin in starker Konzentration die Kapillardurchlässigkeit fördert. Lysocithin 1:1oo erzeugte wieder zentral eine starke Anämie, die Blaufärbung war diesmal mehr ringförmig um die anämische Zone sichtbar. Bei 1:1 ooo wurde eine gleichmässige Blaufärbung (o,7:o,7 und o,8:o,8) erreicht. 1:1o ooo rief ausser am Einstich keine Färbung hervor, ebenso blieben die Kontrollen farblos. Vergleichend übertraf wieder Pikratgift 1:1o ooo die Lysocithinquaddeln 1:1 ooo an Farbintensität und Ausdehnung.

III.) Besprechung

Die hier vorgelegten Versuche zeigen an drei Objekten, dass Bienengift permeabilitätssteigernd wirkt: Es erhöht die Wasseraufnahme isolierter Froschmuskeln, es begünstigt die intracutane Diffusion von Farbstoffen und es erhöht die Kapillarpermeabilität. Die Wirkkomponenten des Bienengifts, d.h. die sogenannte Fraktion I, ferner eine Phospholipase A und eine Hyaluronidase (vergleiche NEUMANN und HABERMANN) beeinflussen die Permeabilität bei den einzelnen Objekten in recht verschiedener Weise.

Die am Muskel wirksame Substanz dürfte Fraktion I sein; denn sie ist annähernd gleich wirksam wie Bienen- Nativgift und -Pikratgift. Wäre die in Fraktion II befindliche Hyaluronidase beteiligt, so müsste Nativgift mindestens zehnmal stärker wirken als Pikratgift (KOPP) und dieses wiederum stärker als hyaluronidasefreie Fraktion I. Ausserdem ist Stierhodenhyaluronidase (Kinetin) in Konzentrationen, welche sehr starkes Spreading hervorrufen, am Muskel wirkungslos. Auch Phospholipase A kann im Gegensatz zu den

Vermutungen von HOUSSAY sowie KELLAWAY, welche Schlangengifte untersuchten, nicht verantwortlich gemacht werden, denn Fraktion I ist praktisch frei von Phospholipase (NEUMANN und HABERMANN) und wirkt doch gleichstark, vielleicht sogar etwas stärker als das phospholipasereiche Gesamtgift. Lysocithin dagegen, das durch Phospholipase A aus Lezithin erzeugt wird, erhöht die Permeabilität des Froschmuskels, allerdings erst in relativ hohen Konzentrationen. Man könnte hieraus den Schluss ziehen, dass Phospholipase A entweder am Muskel keine ausreichende Lezithinmenge als Substrat findet oder dass sie unfähig ist, das Lezithin des intakten Muskels in permeabilitätserhöhendes Lysocithin überzuführen. Auch der Histaminanteil von Bienengift ist am Muskel wirkungslos; denn einerseits führte die Reinsubstanz Histamindihydrochlorid im Gegensatz zu Angaben von HAAS, KRAUSHAAR und CORDUA keineswegs zu einer verstärkten Wasseraufnahme, andererseits hätte sich bei Beteiligung des Histamins ein Unterschied zwischen dem histaminhaltigen Nativgift und der histaminfreien Fraktion I herausstellen müssen.

Orientierende Versuche mit Schlangengiften (Naja nigricollis und Vipera ammodytes) bestätigten die Befunde von KELLAWAY und HOLDEN, nach denen Colubridengifte am Muskel erheblich wirksamer sind als Viperidengifte. Bienengift schliesst sich also wie in zahlreichen anderen pharmakologischen Eigenschaften den Colubridengiften an.

Die Spreading- Wirkung von Bienengift wurde bereits von DURAN-REYNALS und von CHAIN und DUTHIE gefunden und von den zuletzt genannten auf die in dem Gift enthaltene Hyaluronidase bezogen, die von NEUMANN und HABERMANN in der elektrophoretischen Fraktion II aufgefunden wurde. Einige Eigenschaften des Ferments wurden von KOPP und IHLS beschrieben. Es war jedoch noch zu klären, ob vielleicht neben Hyaluronidase noch ein zweiter Spreading- Faktor im Bienengift vorhanden sei. Nach unseren Versuchen ist dies nicht der Fall; denn Fraktion I ist ebenso wie Histamin (siehe auch DURAN-REYNALS (1)) ohne Effekt; auch der Gehalt an Phospholipase A kann nicht verantwortlich gemacht werden, weil unser Bienen- Pikratgift mindestens zehn Mal weniger wirksam ist als Nativgift, während der Phospholipasegehalt des von uns untersuchten Bienen- Pikratgifts nach unveroffentlichten Versuchen von HABERMANN nur 3 - 4 Mal geringer ist als der von Bienen- Na-

tivgift. Ausserdem ist auch Lysocithin nach unseren Versuchen kein Spreading- Faktor.

Bei der Prüfung der Kapillarpermeabilität ergaben sich zum Teil ähnliche Verhältnisse wie am Froschmuskel. Fraktion I erhöht wie Bienen- Pikratgift die Durchlässigkeit der Hautkapillaren für Evans- Blue, ebenso in erheblich geringerem Mass auch Lysocithin. Vergleichsversuche mit Histamin bestätigten dessen starke Kapillarwirksamkeit; LAST und LOEW erreichten mit i.v. injizierter Trypanblau- Lösung (1o ccm 1 %ig in die Ohrvene) noch Blauwerden von Histaminhautquaddeln bei einer Histaminkonzentration von o,oo1 mg/ccm. Dagegen erwies sich Hyaluronidase als völlig unwirksam. BENDITT, SCHILLER, MATHEWS und DORFMAN stellten ebenfalls fest, dass mit wachsendem Reinheitsgrad Hyaluronidase die Gefässdurchlässigkeit nicht verändert, nachdem zuvor BENDITT, SCHILLER, WONG und DORFMAN bei ungereinigter Hyaluronidase eine stärkere Durchlässigkeit beschrieben hatten. Eine scharfe Differenzierung und quantitative Bestimmung der Aktivität der einzelnen Faktoren ist mit dieser Methode noch nicht möglich, da die Bestimmung des Grades der Blaufärbung nur subjektiv geschehen kann und die Färbung sich in Abhängigkeit von der Konzentration nur wenig ändert. Bei Gegenwart von Spreading- Faktoren wird sich zudem die injizierte Giftmenge über eine grössere Fläche der Haut verteilen und möglicherweise auch besser an die Kapillaren gelangen, sodass dadurch die Wirkungsbedingungen unübersichtlich werden. Darauf lässt sich z. B. die Tatsache zurückführen, dass Bienen- Pikratgift stets einen grosseren und gleichmässigeren Farbfleck hervorrief als Fraktion I.

IV.) Zusammenfassung

Bienengift enthält drei durchlässigkeitserhöhende Faktoren:

die sogenannte Fraktion I erhöht die Permeabilität von Muskeln und Gefässen, begünstigt aber nicht die intracutane Ausbreitung von Farbstoff;

Histamin dürfte an der Erhöhung der Gefässdurchlässigkeit, nicht aber an der Muskelquellung und der Spreading- Wirkung beteiligt sein;

die Hyaluronidase führt bei intracutaner Injektion zu Spreading, beeinflusst aber nicht die Permeabilität von isolierten Froschmuskeln und von Hautgefässen.

Stierhodenhyaluronidase (Kinetin) begünstigt nur die Diffusion von Farbstoffen in der Haut, nicht aber den Farbstoffaustritt aus Hautgefässen oder die Wasseraufnahme von Muskeln.

Lysocithin , welches möglicherweise unter der Einwirkung von Bienengift im Gewebe entsteht, fördert deutlich die Wasseraufnahme von Muskeln und den Farbstoffaustritt aus den Kapillaren, nicht aber die intracutane Ausbreitung von Farbstoffen.

Das Gift von Naja nigricollis erhöht die Permeabilität von Muskeln sehr stark, während das von Vipera ammodytes nur eine vergleichsweise sehr geringe Wirkung ausübt.

Herrn Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n darf ich an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank sagen für die freundliche Überlassung des Themas und die grosszügige Unterstützung während meiner experimentellen Arbeiten am Institut.

Zu tiefem Dank bin ich auch Herrn Dr. E. H a b e r m a n n verpflichtet für seine grosse Hilfsbereitschaft, mit der er mich in das neue Gebiet eingeführt und bei den Versuchen angeleitet hat.

V.) Literaturnachweis

BENDITT, E. P., S. SCHILLER, M. B. MATHEWS and A. DORFMAN — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 77, 643 - 646 (1951). Zit. n. Ber. ges. Phys. 153, 277.

BENDITT, E. P., S. SCHILLER, H. WONG and A. DORFMAN — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 75, 782 - 784 (1950). Zit. n. Ber. ges. Phys. 154, 237.

BROCK, N., H. DRUCKREY und H. HERKEN — Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 188, 436 - 450 und 451 - 464 (1938).

CHAIN E. and E. S. DUTHIE — Brit. J. Exptl. Path. 21, 324 - 338 (1940).

DURAN-REYNALS, F. (1) — Bacteriol. Reviews 6, 197 - 252 (1942).

(2) — Compt. rend. soc. biol. 99, 6 - 7 (1928). Zit. n. (1).

(3) — J. Exptl. Med. 50, 327 - 340 (1929). Zit. n. (1).

(4) — Ann. Inst. pasteur, 57, 597 - 621 (1936). Zit. n. (1).

FAVILLI, G. and MC CLEAN, D. — J. Path. Bact. 38, 153 - 165 (1934). Zit. n. DURAN-REYNALS, F. Bact. Rev. 6, 197 - 252 (1942).

FLECKENSTEIN, A. — Diskussion in: W. JAEGER, Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 218, 108 - 110 (1953).

HAAS, H. T. A., A. KRAUSHAAR und C. A. CORDUA — Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 209, 138 - 164 (1950).

HABERMANN, E. — Unveröffentlichte Untersuchungen Würzburg 1954.

HABERMANN, E. und E. MÖLBERT — Arch. exper. Path. u. Pharmakol. im Druck.

HOUSSAY, B. A. and PAVE, S.	Revista de la Asoc. Med. Argentin. 35, 166 (1922). Zit. n. KELLAWAY, C. H. and H.F. HOLDEN Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. 1o, 167 ff. (1932).
HOUSSAY, B. A., NEGRETE, J. and MAZZOCCO, P.	Revista de la Asoc. Med. Argentin. 35, 185 (1922). Zit. n. KELLAWAY C. H. and H. F. HOLDEN Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. 1o, 167 ff. (1932).
IHLS, E. M.	Dissertation, Würzburg (1953).
KELLAWAY, C. H. and H. F. HOLDEN	Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. 1o, 167 ff. (1932).
KOPP, A. M.	Dissertation, Würzburg (1953).
LAST, M. R. and E. R. LOEW	J.of Pharmacol. 89, 81 - 91 (1947). Zit. n. Ber. ges. Phys. 138, 1o9.
NEUMANN, W. und E. HABERMANN	Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 222, 367 (1954).
OVERTON, E.	Pflügers Arch. f. die ges. Physiol. 92, 115 - 28o (19o2).
REINERT, M.	Schweiz. med. Wschr. 23, 515 (1937). Zit. n. NEUMANN, W. und A. STRACKE, Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 213, 8 - 17 (1951).
RICHTER, R.	Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 189, 172 - 187 (1938).
SALZMANN, G.	Dissertation, Würzburg (1953).

Lebenslauf

Am 15. Oktober 1926 wurde ich als erster Sohn des Dr. Paul Lamparter, Rektor und seiner Ehefrau Margarete, geb. Haussmann in Stuttgart geboren. 1933 - 1937 besuchte ich in Stuttgart die Wagenburg- Grundschule und daran anschliessend bis zum Flakhelferdienst 1943 die Dillmann- Oberschule. 1944 wurde ich zuerst zum RAD, dann zum Heer eingezogen. Nach dem Kriege beendete ich 1946 ebenfalls an der Dillmann- Oberschule meine Schulzeit mit der Reifeprüfung.

Das erste Semester studierte ich an der Technischen Hochschule Stuttgart Naturwissenschaften; nach dem zweiten Semester konnte ich in Dillingen a. D. das Vorphysikum ablegen. Danach immatrikulierte ich mich an der Universität Würzburg, an welcher ich 1949 das Physikum und 1953 das Staatsexamen bestand.

Seitdem war ich als Pflichtassistent in Wallerstein bei Nördlingen und seit September 1953 am Pharmakologischen Institut Würzburg tätig.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich ausser den im Literaturverzeichnis angegebenen Büchern keine anderen Hilfsmittel benützt und von anderer Seite kein Thema zu einer Dissertationsarbeit erhalten habe.

Winfried Lamparter

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTRASSE 5